

FACULTE DE MEDECINE
PARIS - LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

0000

PARIS VII

133

N°.....

Année 1972

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Josephe ARCHAMBAULT

26 mai 1943

Paris XVII°

Présentée et soutenue publiquement le

E T A T D E M A L A S T H M A T I Q U E

E T

E R R E U R S T H E R A P E U T I Q U E S

Président: M. M. GAULTIER, Professeur.

881

A mes Parents
mes amis

A ma famille

En témoignage de ma profonde affection



A Monsieur le Docteur R.PELOUSE

A Monsieur le Docteur M.PREAULT

A Monsieur le Docteur M.LATARGET

qu'ils trouvent dans ce travail

l'objet de ma reconnaissance

Au Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis
et en particulier :

à Monsieur le Professeur J.BERNARD

Madame le Docteur H.WEIL

Avec toute ma reconnaissance

A Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Professeur de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur de
présider cette Thèse

Avec nos remerciements et
l'assurance de nos très
respectueux sentiments

A Monsieur le Professeur Agrégé P.GERVAIS

Qui m'a inspiré le sujet de cette Thèse

Pour l'aide et les conseils qu'il m'a donné
pour la réalisation de ce travail

A Madame C.DESMUTH

Madame F.CONCO

Monsieur J-P.FREJAVILLE

Chefs de clinique à l'Hôpital Fernand Vidal

Pour l'enseignement qu'ils nous ont donné

A Monsieur le Professeur Agrégé E.ECHTER

Au Département d'ANESTHESIOLOGIE de l'Hôpital Lariboisière

Pour l'enseignement qu'ils nous donnent

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	page 8
II. Etude bioclinique de l'état de mal asthmatique	10
A- Clinique de l'état de mal asthmatique	12
B-Syndrome biologique	16
III. Physiopathologie de l'état de mal asthmatique	18
IV. Etiologie	21
Erreurs thérapeutiques	23
V . Traitement de l'état de mal asthmatique	35
VI. Observations	41
VII. CONCLUSIONS	48
VIII. Bibliographie	

I. Introduction

Les très nombreux travaux consacrés depuis plusieurs décennies à l'asthme ont permis de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique des perturbations fonctionnelles qui caractérisent cette affection, indépendamment de ses étiologies allergiques. Parallèlement, le traitement a pu en être modifié enrichi de multiples substances pharmacologiques agissant sur le spasme bronchique et ses conséquences.

Il peut donc paraître surprenant que le redoutable état de mal asthmatique non seulement n'ait pas disparu, mais encore se présente avec une certaine fréquence dans les services de réanimation. C'est précisément parce qu'il nous a été donné d'observer un certain nombre de cas traités au cours de cette année même, à l'Hôpital Fernand Vidal, que notre attention a été attirée par cette forme de complication asthmatique ; ayant pu recueillir et étudier avec précision une série d'observations d'état de mal asthmatique, nous avons pensé, sur le conseil de nos Maîtres, qu'il serait intéressant d'en définir les modalités, les particularités, afin de rechercher si des facteurs communs avaient pu déclencher l'accident. Les remarques que nous avons ainsi pu faire, nous les avons confrontées avec les données de la littérature médicale mondiale récente, ce qui a renforcé quelques notions, celles qui précisément donnent aux cas actuels d'état de mal asthmatique un aspect assez particulier : notion de coma asthmatique, acidose respiratoire majeure, contrastant avec l'alcalose de la dyspnée asthmatique, qu'elle soit paroxystique, ou continue mais aussi, et peut-être surtout, possibilité de relever des erreurs thérapeutiques, abus de médications adrenergiques, sevrage brutal des corticoïdes, remplacés par une médication nouvelle d'efficacité semble-t-il prouvée (le chromogluconate).

Le problème de l'état de mal asthmatique soulève donc une série de points d'intérêt que nous nous proposons d'envisager dans le travail présenté ici :

la physiopathologie de l'asthme, et plus particulièrement le mode d'apparition de l'état de mal sur le plan à la fois clinique et biologique ;

les éléments étiologiques relevés dans les antécédents lointains et immédiats de la crise aiguë, cela plus particulièrement en ce qui concerne la médication reçue par le malade : nous aurons donc à envisager les principaux moyens actuellement utilisés, à en préciser le mode d'action, et éventuellement, les risques ; une confrontation entre l'installation de l'état de mal asthmatique et la pharmacologie des traitements mis en oeuvre ; enfin, les méthodes actuelles par lesquelles la réanimation permet de sauver la plupart des sujets en état de mal asthmatique, encore que la mortalité de celui-ci soit loin d'être totalement réduite : sur trois observations rapportées plus loin, deux seulement connurent une évolution favorable.

Nous nous trouvons donc devant une question d'actualité enrichie de notions nouvelles, mais qui sous l'angle dogmatique comme sous l'angle pratique mérite, étant donné sa gravité, de recevoir toute notre attention.

II. Etude bioclinique de l'état de mal asthmatique.

Il est à priori assez difficile de définir l'état de mal asthmatique, puisque l'on peut se fonder sur des critères très différents les uns des autres : critères cliniques, il s'agit de dyspnée continue ou à dyspnée paroxystique, On peut donc parler d'une dyspnée persistante, évolutive, aiguë, bientôt dramatique, s'aggravant avec installation de l'asphyxie. Toutefois l'échec thérapeutique, la prolongation, l'aggravation de la crise, réalisent une définition insuffisante, parce que la notion de traitement mis en oeuvre n'est pas univoque. Ces traitements sont variés, divers, de caractère parfois nocif, mais d'efficacité appréciable seulement en fonction de l'état antérieur, des facteurs associés, de la posologie observée, de la qualité de la surveillance. La durée de la dyspnée n'est pas non plus un bon critère, et à propos de l'étiologie nous verrons que la gravité de l'état du malade à son arrivée en réanimation et la durée de sa dyspnée ne sont pas forcément parallèles. Certains auteurs ont donc cherché à codifier cette durée pour établir une définition satisfaisante :

pour ITKIN doit être appelée état de mal asthmatique exigeant l'hospitalisation toute crise aiguë de plus de 18 heures sans rémission malgré les injections de sympathomimétiques et corticoïdes :

pour PEARSON, une crise d'asthme ne répondant plus aux médicaments habituels depuis quelques heures à une semaine est dite état de mal. En pratique cependant, les notions de résistance au traitement et de durée ne rendent pas compte de tous les faits observés, en particulier de la gravité de l'état du malade et du risque vital menaçants à plus ou moins brève échéance. Certains auteurs ont fait intervenir la notion de pureté de l'origine asthmatique, mais nous verrons que précisément les complications telles que la surinfection interviennent dans la gravité du pronostic, alors qu'en fait seule l'anatomopathologie permettrait d'affirmer la réalité de cette "pureté". Actuellement il semble justifié de retenir la définition suivante :

crise d'asthme rebelle aux traitements habituels, se prolongeant et s'aggravant jusqu'à compromettre le rapport ventilation-perfusion, dont le premier signe est l'hypoxémie, pouvant enfin aboutir

à un état d'épuisement ventilatoire responsable d'asphyxie, d'hypoxémie-hypercapnie, mettant la vie en danger dans un très proche avenir. Ainsi sont réunies les données cliniques, les données physiopathologiques et les données biologiques qui réunies, réalisant bien l'état de mal asthmatique.

Quant au mécanisme proprement asthmatique, on sait qu'il comporte comme trouble fonctionnel initial une obstruction des bronchioles qui à l'expiration se ferment plus tôt que normalement ; les forces élastiques qui maintiennent les bronches ouvertes pendant l'expiration sont plus importantes lorsque les volumes pulmonaires sont plus grands, il y a donc hyperinflation intra-pulmonaire, augmentation du calibre bronchique et impossibilité de poursuivre une respiration équilibrée. Que l'obstruction bronchique augmente, et le poumon connaît une hyperexpansion ; si l'on réussit à réduire l'obstruction bronchique, cette hyperexpansion pulmonaire diminuera. Ces altérations dans les volumes pulmonaires dynamiques et statiques dans l'asthme retentissent sur les tensions des gaz du sang, PALMER et DIAMENT admettant alors que l'apparition en et la gravité de l'hypoxémie dans la crise d'asthme sont en rapport direct avec le degré d'hyperinflation pulmonaire. Des explorations spirométriques et oxymétriques ont permis d'établir qu'au fur et à mesure que l'obstruction des conduits aériens s'intensifie, la capacité pulmonaire totale et ses composantes augmentent, ce qui traduit l'installation d'une hyperinflation pulmonaire progressive, l'augmentation du volume résiduel et du rapport volume résiduel/capacité pulmonaire totale % étant l'indice le plus significatif. En même temps la $Pa\ O_2$ tombe progressivement, toutefois ses valeurs les plus basses s'observent dans les cas les plus bénins, alors qu'elle tend à remonter vers la normale au fur et à mesure que les crises d'asthme s'aggravent.

° ° °

Ces caractéristiques de l'asthme, voire de la crise d'asthme, vont-elles se retrouver, et sous quelle forme, dans l'état de mal asthmatique ? C'est ce que nous allons tenter de définir.

A. Clinique de l'état de mal asthmatique. Il est bien évident que toute la symptomatologie a pour origine le trouble respiratoire et ses conséquences. Toutefois l'insuffisance respiratoire peut connaître des degrés de gravité différents, exprimés par les résultats humoraux. Certains cas présentent une insuffisance respiratoire partielle, et malgré un état clinique alarmant, l'examen du sang artériel donne une hypoxémie sans hypercapnie, et parfois même avec hypocapnie. Dans de tels cas la saturation en oxygène varie entre 60 et 91,5 pour 100 alors que la Pa CO_2 va rester inférieure à 50 mm Hg pendant toute l'évolution (LISSAC) ; cette variété d'état de mal bénéficiera habituellement de l'oxygénothérapie et du traitement hormonal. D'autres cas, plus graves, vont comporter une Pa CO_2 élevée, entre 57 et 148 mm Hg, d'emblée, ou secondairement. Les manifestations comportent alors une polypnée, des troubles de la conscience, une tachycardie, des poussées hypertensives ou un collapsus cardio-vasculaire, des oedèmes périphériques, par ordre de fréquence décroissante.

La polypnée est constante, elle se situe entre 30 et 60 respirations par minute, avec tirage de la musculature respiratoire accessoire de la région cervicale. Cette polypnée peut persister pendant toute la durée de l'évolution, même en cas de coma. L'expiration est plus longue que l'inspiration, comme dans la maladie asthmatique. Les malades vus à une phase avancée peuvent présenter une bradypnée, des pauses un rythme respiratoire anarchique, en particulier lorsqu'une oxygénothérapie importante avait été faite. La cyanose est constante aussi longtemps que le malade respire l'air ambiant mais elle peut persister au cours même de l'oxygénothérapie. Les sueurs du visage sont fréquentes.

L'auscultation permet de percevoir les signes correspondants à l'hypoventilation alvéolaire : au lieu de la respiration intense des crises d'asthme sévère, elle permet de constater une très forte diminution du murmure vésiculaire, et à la phase expiratoire, tout au plus les râles caractéristiques de l'asthme.

L'absence de toux et d'expectoration représente un signe pronostique préjoratif. GRIVCIS indique que chez ses cinq malades qui assuraient leur toux à l'hospitalisation, toux peu productive au début pourtant, aucun problème thérapeutique difficile ne s'est

posé pour vaincre leur état de mal. Mais lorsque la toux a été abolie et l'expectoration rendue impossible, du fait des troubles de la conscience, de l'état d'épuisement et de la maladie asthmatique elle-même, ce qui a été constaté dans 15 cas de GRIVOIS le pronostic a été beaucoup plus sombre. Mais souvent ce n'est que la maladie asthmatique proprement dite qui a été responsable de cette abolition de la toux et de l'expectoration, puisque les sujets n'étaient pas totalement épuisés et qu'ils étaient conscients. Un facteur mécanique était donc seul en cause, par intensité extrême de la dyspnée, par blocage thoracique, par bronchospasme. On ne peut donc pas considérer l'absence de toux comme un symptôme univoque. Par contre l'existence ou l'apparition de la toux chez un malade en état de mal asthmatique doit être considérée comme un facteur de bon pronostic.

D'autres signes cliniques témoignent de l'aggravation de l'état de mal, accélération du rythme respiratoire, blocage thoracique en inspiration, abolition du murmure vésiculaire, disparition du sifflement expiratoire, apparition de la fièvre. L'hypertension artérielle, la tachycardie, peuvent également apparaître. Fréquents également sont les signes de défilance ventriculaire droite, notés 6 fois sur 20 par GRIVOIS, un bruit de galop droit n'ayant été observé que deux fois. Sur douze malades présentant des altérations de l'électro-cardiogramme, cet auteur trouve :

11 fois des modifications de l'onde P de type auriculaire ;

8 fois un axe à 90°

8 fois une onde S en V6

4 fois des modifications de l'onde T en D2, D3, VF

5 fois un aspect S I Q 3

3 fois une zone de transition déplacée vers la gauche et retrouvée en V6.

Il y a parallélisme entre les signes cliniques, électriques et la gravité de l'état à l'hospitalisation.

Les troubles de la ventilation sont appréciés cliniquement par l'étude de la fréquence et du rythme respiratoires. La dyspnée expiratoire, caractéristique de l'asthme, est constante ; toutefois si la polypnée prédomine, il existe également des cas où une bradypnée est constatée, cela surtout dans les formes les moins graves. Pourtant la fréquence respiratoire ne permet pas une interprétation pronostique absolue, car ce qui importe est davantage

la qualité du travail thoracopulmonaire effectué par le malade en polypnée et sa résistance à celle-ci ; travail respiratoire impossible à calculer, bien que sa défaillance représente un stade essentiel de l'affection. C'est en effet lorsque le malade renonce à l'effort qui assure une ventilation normale que l'hypercapnie s'installe. Les signes d'épuisement respiratoire sont évidemment des plus graves, et aboutissent à l'insuffisance respiratoire (chronique) avec coeur pulmonaire (chronique). Ce sont alors les signes biologiques qui en expriment toute la sévérité, comme nous le verrons plus loin.

Les troubles de la conscience, l'état comateux, semblent, nous l'avons dit, un aspect nouveau de l'état de mal asthmatique. Ce sont des éléments de gravité en tant que cause et que conséquence des troubles présents, et leur rapport avec des erreurs thérapeutiques n'est pas négligeable. Sur une série de 20 cas, traités en réanimation à l'Hôpital Claude Bernard, nous trouvons 11 fois (55 %) des troubles de la conscience allant de la somnolence au coma, mais toujours suffisants pour perturber le fonctionnement respiratoire et abolir le réflexe tussigène. L'administration de sédatifs à forte dose a été retrouvée dans quatre cas, l'effet nocif s'ajoutant aux répercussions de l'hypoxémie et de l'hypercapnie.

Mais qu'elle provienne d'une erreur thérapeutique, ou de l'insuffisance respiratoire, ou de ces deux facteurs associés, la perturbation de la conscience a pour conséquences graves de diminuer l'effort respiratoire et d'abolir la toux. Ces troubles de la conscience sont directement liés au chiffre de $p\text{ CO}_2$ plutôt qu'à celui de la saturation en oxygène d'ailleurs corrigé par l'oxygénothérapie, avant que l'acidose ne soit modifiée. L'oxygénothérapie risque en outre d'aggraver la dépression ventilatoire et l'état global du malade. Les troubles de la conscience sont le plus souvent parallèles aux troubles biologiques, et autant conséquence que reflet de ceux-ci. Ces phénomènes constituent un signe majeur de la carbonarcose et de l'encéphalopathie respiratoire ; non univoques, il faut les interpréter en fonction de l'administration excessive de sédatifs, de l'hypercapnie, de l'épuisement général, et au moment des décisions thérapeutiques, selon leur profondeur et leurs répercussions. En définitive, ces troubles de la conscience

représentent un stade essentiel dans l'évolution, exigent une surveillance vigilante et donc constituent une indication majeure de la mise en oeuvre d'une réanimation.

L'insuffisance respiratoire de l'état de mal asthmatique relève également des complications mécaniques pleuro-pulmonaires de l'affection avant même que se produise l'accident aigu. Des observations de pneumothorax, d'emphysème médiastinal, d'infiltrats, de pleurésies à éosinophiles, montrent bien l'influence aggravante de ces complications sur l'hématose. Pourtant LISSAC constate chez ses malades que deux seulement ont présenté un pneumothorax spontané avec une seule fois hypercapnie ; trois ont eu un emphysème médiastinal, dont l'un a connu une évolution mortelle, mais cet emphysème ne fut reconnu qu'après une période de ventilation assistée. On peut donc lui donner comme cause des pressions d'insufflation très élevées.

Les accidents de surinfection sont également facteurs d'aggravation, et il semble qu'en les retrouve pratiquement toujours dans les évolutions mortelles : lors de la vérification, on constate en effet une obstruction des conduits aériens par de l'œdème, du mucus très adhérent aux parois de toutes les bronchioles, impossible à détacher à la pince. Ce facteur infectieux existait dans six des cas mortels de LISSAC, dont une fois sous la forme d'une bronchopneumonie à staphylocoques. Mais dans les évolutions favorables, l'infection surajoutée ne saurait être systématiquement exclue. On signale en effet non rarement une élévation thermique, une hyperleucocytose importante dans presque tous les cas, une polynucléose neutrophile, une modification de l'expectoration et des aspirations endobronchiques après quelques jours de ventilation assistée. L'aspect muco-purulent de l'expectoration a été signalé dans 7 cas sur 20 par GRIVCIS, avec 18 fois une leucocytose égale ou supérieure à 10.000, 14 fois une polynucléose supérieure à 75 pour cent, une éosinophilie modérée à 3 % n'étant trouvée que chez trois malades apyrétiques, avec une polynucléose inférieure à 75 p. 100 et un état de gravité moyenne. Dans cette même série de Claude Bernard, 14 malades sur 20 étaient apyrétiques (moins de 37°5 ou seulement 37°5) 4 avaient entre 38 et 38°5, deux 39°. Il est vrai qu'une hyperthermie peut ici avoir une origine centrale. Sur 20 malades, un seul a eu une radiographie pulmonaire susceptible d'évoquer une infection pulmonaire. Pourtant les éléments cliniques et biologiques incitent à faire intervenir la

surinfection comme un facteur fréquent sinon constant, et comportant toujours une gravité supplémentaire. Pourtant GRIVCIS conclut à l'absence de corrélation entre sévérité du tableau clinique et la présence de signes en faveur d'une surinfection.

B. Syndrome biologique de l'état de mal asthmatique.

Correspondant au syndrome respiratoire de polypnée, au syndrome neurologique de troubles de la conscience, au syndrome circulatoire, on trouve dans l'état de mal asthmatique un syndrome humoral qu'il nous faut rappeler.

L'hypoventilation alvéolaire est responsable des valeurs de la $P_a CO_2$ qui se situent entre 57 et 150 mm Hg, avec selon LIS-SAC une moyenne de 86 mm Hg : ce qui reflète l'intensité de l'hypoventilation. L'hypercapnie apparaît dès la première prise de sang artériel à l'arrivée du malade en service de réanimation.

Le pH est beaucoup plus acide que dans les autres formes de broncho-pneumopathies obstructives en poussée asphyxique : inférieur à 7,20 et même à 7,10. L'acidose est souvent plus intense que le taux de l'hypercapnie ne la ferait prévoir. L'acidose est alors mixte, ventilatoire et métabolique, avec participation lactique probable. MARCHAND trouve dans près de la moitié de ses cas de mal asthmatique hypercapnique une baisse des bicarbonates standard entre 14 et 19 mEq/l.

Ces acidoses mixtes comportent une hypoxémie intense, soulignée par PALMER et expérimentalement par TECULESCU qui a fait inhaler de l'acétylcholine à 17 asthmatiques bronchiques. La pression en oxygène du sang capillaire artérialisée a été mesurée avant et après l'épreuve avec dans 11 cas baisse, dans 4 cas élévation, dans 2 cas absence de modification. De leur côté MAC FADDEN et LYONS ont déterminé la pression^{en} oxygène, la $p_a CO_2$, le pH et les volumes en expiration forcée chez 101 asthmatiques en crise aiguë, et ont constaté que dans 91 cas il y avait hypoxémie, explicable par une perturbation des rapports ventilation/perfusion, mais aussi par une hypoventilation globale et une augmentation du mélange veineux en cas d'obstruction grave des conduits aériens ; 73 de ces 101 sujets présentaient en outre une hypocapnie et une alcalose respiratoire, 11 une rétention de CO_2 dans les cas d'obstruction extrême. Ces perturbations ont été trouvées sans dépendance aucune avec l'âge du malade, l'histoire de l'asthme, la durée de la crise aiguë.

En ce qui concerne les autres troubles humoraux, hématokrite, urée sanguine, ils ne présentent aucun caractère spécifique. Le plus souvent ces diverses constantes demeurent dans les limites normales ; malgré l'acidose intense, la kaliémie demeure inchangée en cas d'état de mal asthmatique, sauf lorsqu'elle est mesurée à la phase terminale, en grande anoxémie : la kaliémie est alors très augmentée.

Les caractères cliniques et biologiques de l'état de mal sont habituellement assez marqués pour que le diagnostic qu'ils font porter soit exact. Pourtant, les services de réanimation peuvent avoir à le redresser, lorsqu'il s'agit d'embolie pulmonaire, d'œdème aigu du poumon, d'asthme ou pseudo asthme des cardiopathies gauches, d'emphysème pulmonaire en poussée asphyxique. Une hypercapnie avec acidose respiratoire ou mixte peut se voir dans certaines broncho-pneumonies, certains œdèmes aigus du poumon, avec les premières un aspect radiologique, pour les seconds un caractère des sécrétions trachéales qui doivent permettre de rétablir le diagnostic ; dans certains emphysèmes asphyxiques, dont la dyspnée en impose en effet pour un état de mal, mais qui vont guérir sans broncodilatateurs ni corticostéroïdes ; dans certains asthmes vieillissants, devenus des grandes bronchopathies chroniques avec invalidité respiratoire, comportant des lésions emphysémateuses les unes irréversibles, les autres réversibles. Le bronchospasme est en effet intense, et l'on comprend que de tels malades aient été adressés en réanimation avec le diagnostic d'état de mal. On peut alors parler d'états frontières entre asthme pur et état de mal, difficiles à distinguer, mais que l'exploration fonctionnelle ramène à leur nature véritable. De tels faits s'observent plus particulièrement chez les malades ayant dépassé la soixantaine.

Ayant ainsi décrit analytiquement les éléments cliniques et biologiques de l'état de mal asthmatique, nous allons tenter de les utiliser pour une synthèse de la physiopathologie de cette affection, ce qui nous permettra alors d'envisager, en connaissance de cause, les circonstances étiologiques de son apparition, en faisant la plus large part aux erreurs thérapeutiques relevées dans maintes observations.

III. Physiopathologie de l'état de mal asthmatique.

Ce n'est pas, nécessairement, les asthmes les plus graves, les plus anciens, qui risquent de se compliquer d'un état de mal. La diversité des observations et de leur interprétation fait que la physiopathologie a recours surtout à des hypothèses pour expliquer, de façon d'ailleurs non équivoque, l'évolution de l'asthme vers l'état de mal et surtout l'état de mal vers la redoutable hypercapnie qui en conditionne le pronostic et aussi l'attitude thérapeutique.

Le premier élément à prendre en considération est évidemment le bronchospasme responsable de l'obstruction. Or dans pratiquement tous les cas d'état de mal, le bronchospasme est non seulement intense, mais généralisé, l'obstruction s'étendant à la presque totalité du réseau bronchiolaire : ce qui rend compte de l'hypercapnie. Lorsque l'état de mal est relativement peu grave, la ventilation n'est pas homogène, elle entraîne une insuffisance respiratoire partielle, avec hypoxémie et hypocapnie. Dans les formes sévères, les lésions intenses frappent uniformément tout l'arbre aérien. Il y a donc résistances intrabronchiques élevées, comme le prouvent d'ailleurs les pressions que l'on est contraint d'utiliser avec les respirateurs artificiels.

Nous avons dit plus haut que l'élément infectieux était un facteur de gravité : ce que l'on peut expliquer précisément par le bronchospasme dont l'origine est indirectement infectieuse. A l'appui de cette explication, nous avancerons que la ventilation assistée doit être très prolongée lorsqu'une surinfection bronchique est en cause dans le bronchospasme alors que cette ventilation, comme l'ont montré MITCHEFFER, LE ROY, STRAUSS, ne sera poursuivie que quelques heures si le bronchospasme relève d'une autre origine. Les études anatomiques, portant évidemment sur des formes mortelles, ont cependant montré qu'il pouvait ne pas y avoir d'emphysème dans les formes pures, non surinfectées, mais des bouchons muqueux et surtout un oedème de la paroi des conduits aériens, assez important pour réduire considérablement la lumière également des bronchioles. Le mécanisme principal et initial serait une dilatation

et une augmentation de la perméabilité des capillaires des bronches et bronchioles, une fuite de liquide analogue à l'œdème, liquide diffusant vers la lumière des voies aériennes, entraînant la desquamation des cellules et l'hyperproduction du mucus qui inonderait les voies aériennes. On peut donc dire que deux mécanismes suggérés par des aspects anatomopathologiques différents sont à l'origine de l'état de mal en ce qui concerne l'insuffisance respiratoire :

- phénomènes exsudatifs entraînant un œdème de la paroi des voies aériennes et une hypersécrétion muqueuse obstruant la lumière des voies aériennes ;
- expression clinique d'un bronchospasme et surtout d'un bronchiolospasme très intense, les phénomènes sécrétoires étant moins marqués. Mais tout se passe comme si ces deux mécanismes, exsudatifs et spasmodiques, s'associaient, s'intriquaient intimement, la réaction allergique tissulaire dans l'asthme humain n'étant habituellement pas confinée au système musculaire lisse.

Le bronchospasme n'est pas seul en cause dans l'insuffisance respiratoire de l'état de mal ; s'y ajoutent l'augmentation du travail ventilatoire, l'épuisement de la musculature respiratoire, une hypoventilation d'origine centrale, une hypercapnie et une acidose entretenant la bronchoconstriction.

L'augmentation du travail ventilatoire joue un rôle certain dans l'hypercapnie de l'état de mal. Chez le sujet normal, il existe une ventilation théorique limite proche de la ventilation maximale au-delà de laquelle toute augmentation supplémentaire entraîne non pas un abaissement, mais une élévation des pressions partielles de gaz carbonique. Le coût énergétique de cette "ventilation de luxe" est alors tel que la production de CO_2 par la musculature respiratoire anihile le bénéfice obtenu. Cette valeur limite de la ventilation s'abaisse notablement si des conditions mécaniques défavorables augmentent le travail respiratoire. Chez le sujet normal, la consommation d'oxygène des muscles de la respiration représente moins de 5 % de la consommation de l'organisme entier. En cas d'état de mal asthmatique, ce taux va s'élever à 30, ou même à 40 p. 100 selon BEAM.

L'hypercapnie de l'état de mal asthmatique pourrait également provenir de l'épuisement de la musculature respiratoire.

Cette hypothèse est étayée par le fait que la rétention de CO_2 est habituellement tardive dans l'état de mal asthmatique et pourrait être nocive plus par sa durée que par son intensité ; mais elle est contestée par bien des auteurs qui rappellent qu'entre la durée de la dyspnée et l'intensité de l'hypercapnie aucun parallélisme n'a pu être établi.

Nous avons vu, à plusieurs reprises, qu'un coma, en tous cas une atténuation ou une perte de la conscience n'était pas rare dans les états de mal asthmatique - ce qui est également à retenir, nous y reviendrons, lorsqu'une erreur thérapeutique est soupçonnée. Il existe une hypoventilation d'origine centrale. Or au stade du coma, par carbonarcose elle-même, par abus des dépresseurs, l'hypoventilation alvéolaire intense aggrave les troubles de l'hématose, avec abolition du réflexe tussigène, majoration de l'encombrement bronchique. Un tel mécanisme physiopathologique est possible, mais, semble-t-il, rarement vérifié.

Reste enfin l'acidose qui elle aussi entretient et aggrave l'hypercapnie et perpétue le spasme bronchique. On comprend alors que parmi les nombreuses mesures mises en oeuvre lors du traitement de l'état de mal asthmatique, figure le traitement alcalinisant.

Parmi les divers facteurs susceptibles de jouer un rôle dans l'insuffisance respiratoire de l'état de mal asthmatique, on accorde, selon les auteurs, une prépondérance à la bronchio-lite infectieuse, responsable du bronchospasme, à l'augmentation du travail ventilatoire, à l'épuisement de la musculature respiratoire, à une hypoventilation d'origine centrale, enfin à l'hypercapnie et à l'acidose.

Mais aussi satisfaisantes que soient ces hypothèses, elles n'expliquent pourquoi un asthmatique va connaître à un moment quelconque de sa maladie le redoutable état de mal, alors que beaucoup d'autres sujets même gravement atteints y échapperont toute leur vie. Nous allons donc rechercher de possibles étiologies, en faisant la plus large place aux erreurs thérapeutiques parfois relevées à l'entrée en service de réanimation.

IV. Etiologie.

Dans de nombreux cas, on ne trouve aucune cause déclenchante ou aggravante susceptible d'être rendue responsable de l'apparition de l'état de mal ; mais la trouve-t-on, ce n'est généralement pas la première fois qu'elle intervient, avec dans les cas précédents une absence d'accident. On peut donc dire qu'il est le plus souvent impossible de trouver des circonstances étiologiques très nouvelles ; certaines thérapeutiques qui avaient longtemps soulagé le malade, deviennent cette fois inefficaces ; parfois elles redeviendront ultérieurement bénéfiques.

On arrive alors à envisager trois éventualités :

- l'état de mal est une crise d'asthme banale, mais qui a été aggravée sous l'effet de circonstances particulières ;
- l'état de mal est l'aggravation d'une crise d'asthme particulière dans ses éléments déclenchants ;
- l'état de mal est une entité clinique autonome du début à la fin de son évolution.

Ces supputations n'ont pas qu'un intérêt dogmatique. Car s'il s'agissait d'une crise banale, il suffirait de traiter le facteur aggravant pour empêcher l'apparition de l'état de mal ; s'il s'agissait dès le départ d'une crise d'un type nouveau, la suppression du facteur déclenchant devrait éviter le passage à l'état de mal ;

s'il s'agissait enfin d'une entité cliniquement autonome, du début à la fin de son évolution, l'état de mal a son déterminisme propre et les facteurs associés susceptibles d'être constatés n'interviennent que pour accélérer l'enchaînement des troubles qu'il devient fort difficile de freiner et de corriger. Qu'il s'agisse donc de crise d'asthme prolongée, de crise d'asthme modifiée, d'état de mal sui generis, essayons de trouver des circonstances étiologiques dont la fréquence relative indiquerait la signification.

Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'asthmes connus. Toutefois dans quelques observations exceptionnelles, dans lesquelles le diagnostic n'a pas été porté, c'est l'état de mal en tant que tel qui fait reconnaître l'asthme bronchique. Nous nous

sommes alors demandé si l'ancienneté des phénomènes dyspnéiques au moment de l'hospitalisation apportait des renseignements concrets. Dans la définition de l'état de mal, cette notion de durée est intervenue, nous l'avons vu, mais de façon variable. On peut considérer que le début de l'état de mal correspond au début de la dyspnée aiguë et continue, alors même que les premières heures les premiers jours n'ont en rien différé d'une crise banale. C'est admettre que le diagnostic ne peut être que tardif, puisqu'il est rétrospectif. Les périodes de crises subintrantes non soudées continues ne doivent pas être considérées comme état de mal. Lors de l'entrée en service de réanimation, il est cependant nécessaire d'attribuer une durée de l'état de mal, en heures, en jours, à partir de laquelle la dyspnée a été jugée suffisamment grave et rebelle pour être considérée comme un état nouveau justifiant de nouvelles thérapeutiques. Or très souvent, sinon toujours, les malades entrent en état d'épuisement, parce que la dyspnée, même modérée, a été très prolongée ; mais cet état se voit également après une dyspnée intense mais d'apparition récente. Toutes les éventualités sont possibles ; tel état de mal bien traité, bien surveillé, est envoyé tardivement en réanimation, tel autre n'ayant eu qu'un traitement inapproprié, appliqué tardivement, parfois aggravé par des mesures inadéquates, est au contraire amené alors rapidement en réanimation — en fait, tardivement si l'on tient compte du début réel.

On ne trouve pas de corrélation entre les critères biologiques et la durée de la dyspnée au moment où ceux-ci sont établis. Enfin les données cliniques et biologiques qui font décider de l'envoi en réanimation sont variables, puisqu'établies et utilisées par divers médecins. La signification de la durée de la dyspnée enfin est altérée par les facteurs cliniques et surtout thérapeutiques présents d'un cas à l'autre, retardant, ou précipitant, l'apparition de l'état de mal. Dans une série de 20 cas de l'Hôpital Claude Bernard, la durée de la dyspnée précédant l'entrée a varié de un à vingt jours.

La gravité de la maladie asthmatique ne paraît pas conditionner obligatoirement l'apparition de l'état de mal, mais bien plutôt l'efficacité du traitement. L'insuffisance respiratoire peut être partielle, avec pourtant un syndrome clinique préoccupant : le traitement hormonal, l'oxygénothérapie sont habituellement

efficaces plus ou moins rapidement. L'insuffisance respiratoire peut au contraire être globale, avec Pa CO₂ élevée, avec trop souvent des difficultés rencontrées avant d'obtenir un résultat heureux. C'est dans ce groupe également que vont se situer les évolutions fatales.

Chez ces malades asthmatiques, hypersensibilisés, on pouvait admettre qu'un allergène était intervenu pour aggraver l'affection et déclencher l'état de mal. Sur 20 cas de l'Hôpital Claude Bernard, un seul a permis de retrouver une étiologie précise : une femme de 47 ans, asthmatique depuis l'âge de 20 ans, a déjà présenté trois états de mal survenant à l'automne, lorsqu'on allume le chauffage chez elle. Les tests ont révélé une sensibilité aux poussières de maison. L'état de mal actuel a débuté deux jours plus tôt, à l'allumage du chauffage. Elle est hospitalisée en état de coma, une injection d'Eubine faite auparavant avait nettement aggravé la situation. Une trachéotomie, un coma thérapeutique, tirent la malade de cette grave situation.

Nous arrivons ainsi à envisager les éventuelles erreurs thérapeutiques commises, avant l'hospitalisation, soit pour traiter l'asthme, soit pour juguler la crise dyspnéique grave qui est en fait non pas une crise comme les autres mais l'amorce de l'état de mal. Ces erreurs sont donc parfois en partie excusables puisque commises alors que le diagnostic exact était encore impossible. La critique a posteriori est toujours aisée.

Pourtant, la fréquence même de ces erreurs devrait alerter le clinicien. Il s'agit essentiellement :

- d'abus de sédatifs,
- d'administration de sympathomimétiques, d'adrénergiques,
- d'oxygénothérapie intempestive, ou mal contrôlée,
- d'arrêt de la corticothérapie d'entretien.

Sur 54 cas d'état de mal asthmatique, LISSAC et ses collaborateurs ont relevé :

12 fois au moins, un arrêt de la corticothérapie d'entretien dans les deux semaines qui ont précédé la constitution de l'état de mal ; sur 20 cas, GRIVCIS note 16 malades recevant des corticoïdes depuis plusieurs mois ou plusieurs années. L'arrêt a été suivi d'état de mal chez quatre d'entre eux :

- chez un malade, l'accident est survenu lors d'une tentative de sevrage cortisonique, mais un premier essai n'avait eu au-

une conséquence. L'hormonothérapie était poursuivie depuis six ans ;

- chez un second malade, on note l'interruption des corticoïdes un mois plus tôt ;

- chez un troisième malade, c'est dix jours après l'arrêt d'une corticothérapie commencée deux ans plus tôt que l'état de mal est apparu ;

- chez le quatrième enfin, il s'agissait d'une cessation d'une hormonothérapie poursuivie depuis quatre années.

On peut se demander pourquoi un premier arrêt des corticoïdes peut n'avoir aucune conséquence, un arrêt ultérieur déclenchant l'état de mal.

L'abus des sédatifs, au moins dans cette indication particulière, avant l'hospitalisation en réanimation est retrouvé dans une proportion non négligeable des cas. Sur une série de 54 dossiers provenant de l'Hôpital Claude Bernard, nous le retrouvons dans sept cas, dont quatre avec insuffisance respiratoire partielle et trois avec insuffisance totale et Pa CO_2 élevée. Selon les malades, il s'agissait de prométhazine, de chlorpromazine, de phénobarbital, de méprobamate, de diazépam, isolés ou associés. Un seul sujet avait reçu une injection d'Eubine.

A l'Hôpital Claude Bernard, où 20 observations d'état de mal asthmatique ont été relevées par GRIVONIS, on convient qu'il est souvent difficile d'affirmer l'absence d'abus de sédatifs chez un sujet hospitalisé d'urgence. De plus, alors même que l'on sait qu'il a en effet reçu au préalable des sédatifs, il resterait à préciser leur posologie, le rythme de leur administration, qui sont les éléments décisifs pour une action nocive. Sur ces 20 cas, la médication sédatrice n'a pu être affirmée que six fois, et peut vraiment être mise en rapport avec les troubles observés. Quatre fois en effet, il y avait coma, ou troubles profonds de la conscience. Dans deux de ces cas, la thérapeutique sédatrice avait bien fait céder la dyspnée, mais au prix d'une altération de l'état de conscience, et de la qualité de la fonction respiratoire. Chez ces deux malades, des périodes de réveil en dyspnée asthmatiforme alternaient avec des périodes de coma sans dyspnée. Celles-ci ont pu être prolongées dans un des cas par l'emploi d'anesthésiques généraux, la malade étant au préalable trachéotomisée.

Dans deux autres cas de l'Hôpital Claude Bernard, le coma s'était institué à la suite de l'administration de phénergan et de largactil. Pourtant deux malades après avoir reçu des quantités élevées de sédatifs ont été hospitalisés en état de mal asthmatique grave, mais conscients. On peut donc dire que sur 11 cas de troubles de la conscience, 4 étaient en rapport avec l'administration de sédatifs, chronologiquement parlant, et que chez trois d'entre eux, les sédatifs pouvaient être considérés comme les seuls responsables du coma observé.

Ces constatations sont bien en rapport avec ce que nous avons nous-même pu observer chez nos malades, encore que la responsabilité des sédatifs prenne place dans une thérapeutique complexe dont il est difficile de préciser exactement les éléments.

L'abus de l'oxygénothérapie est encore plus délicat à apprécier. C'est là un geste de routine chez un malade qui présente des signes d'asphyxie, et effectué antérieurement à l'envoi en réanimation, il est rarement précisé dans ses modalités. On peut cependant penser que dans certains cas l'oxygénothérapie a été soit intempestive, soit mal contrôlée alors qu'il s'agit en fait d'une arme biologiquement et fonctionnellement très active, et donc par conséquent parfois dangereuse, localement et sur les centres supérieurs. Il semble justifié de dire que si la responsabilité de l'oxygène n'apparaît clairement que dans quelques rares cas, son rôle consiste surtout à créer des circonstances aggravantes.

Nous arrivons ainsi à l'abus des sympathomimétiques, aspect capital des erreurs thérapeutiques à l'origine de certains cas de mal asthmatique ; cette importance est due à ce que ces substances sont largement, trop largement même présentes dans le traitement de l'asthme, laissées à la disposition des malades sous forme de pulvérisations nasales, (13 fois sur les 54 cas de LISSAC) d'injections intra-musculaires (2 fois). Nous avons relevé un schéma montrant la corrélation entre la vente et l'évolution de la mortalité de l'asthme (d'après Imman et Aldelskein fig. 4'). Il n'est pas rare non plus que dans les antécédents récents on retrouve un arrêt de la corticothérapie, suivi d'une aggravation de la dyspnée motivant alors le recours aux sympathomimétiques à doses souvent massives. Les insuffisances respiratoires partielles semblent beaucoup moins souvent relever de cette erreur thérapeutique

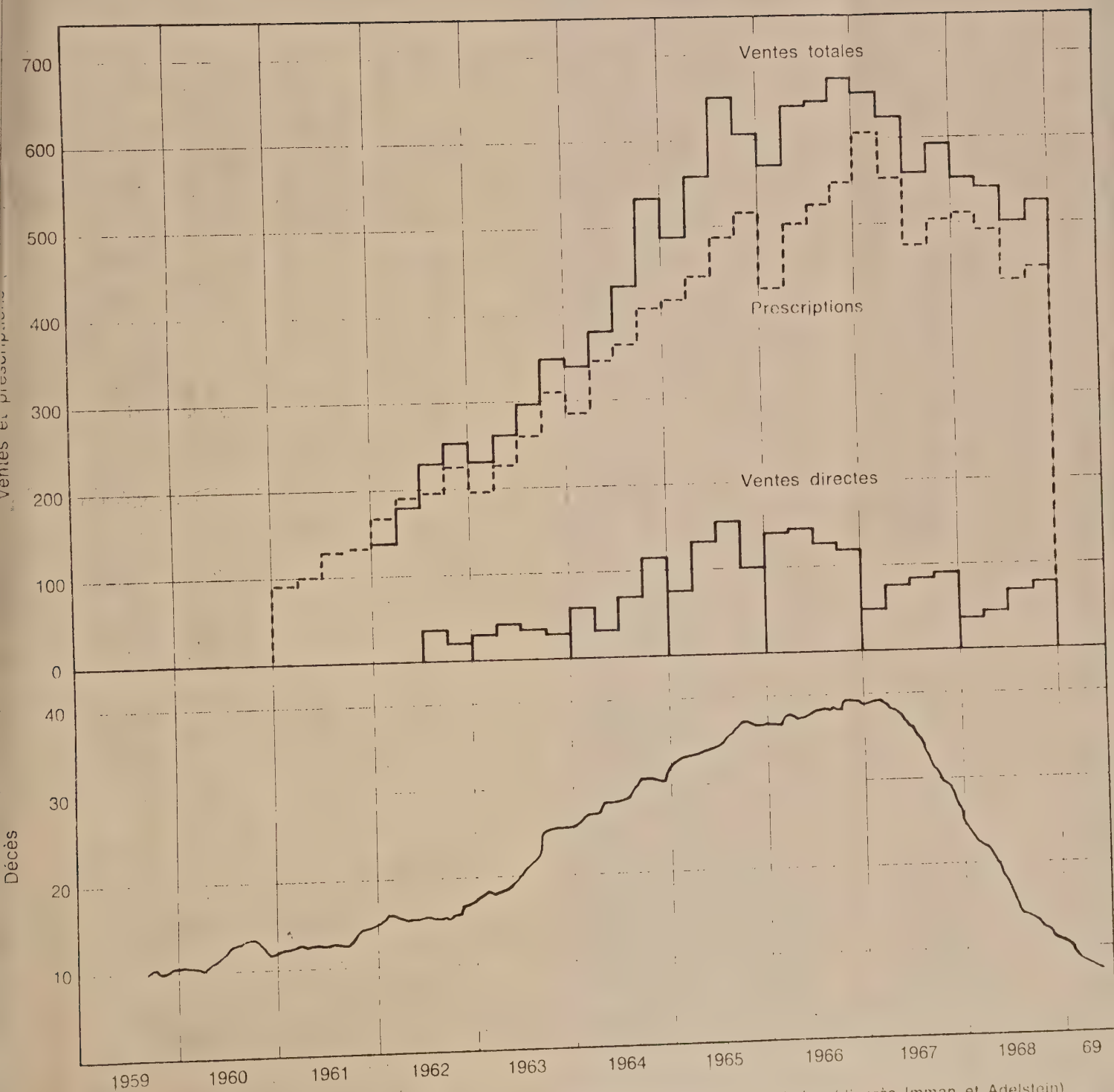


Fig A Evolution de la mortalité de l'asthme et vente des Bêta adrépergiques utilisés en inhalation (d'après Imman et Adelstein)

que les formes globales avec élévation importante de la pression de CO_2 . Tant sur le plan étiologie que sur le plan thérapeutique il nous paraît nécessaire de rechercher le mécanisme d'action des nouveaux sympathomimétiques actuellement mis à notre disposition dans le traitement de l'asthme bronchique puis dans celui de l'état de mal.

En l'espace d'un peu plus d'un demi-siècle, seize préparations sympathomimétiques figurent dans les médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme. Ce sont :

l'adrénaline, sympathomimétique d'action directe alpha-bêta, dont la formule est : $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH H CH}_3$;

l'éphédrine à action indirecte alpha bêta, dont la formule est : $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH}_3 \text{ CH}_3$;

la pseudo-éphédrine, indirecte alpha bêta, de même formule,

la phénylpropanolamine, indirecte alpha bêta, $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH CH}_3\text{H}$

la phényléphrine, directe alpha 3-OH OH H CH_3

l'isoproterenol, directe bêta $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH H CH(CH}_3)_2$

l'étafedrine, directe bêta, phényl $\text{OH CH}_3 (\text{CH}_3) (\text{C}_2 \text{ H}_5)$

la méthoxyphénamine, directe bêta, $2\text{-CH}_3\text{O H CH}_3 \text{ CH}_3$

l'éthylnorépinéphrine (éthylnoradrénaline) directe bêta $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH C}_2 \text{ H}_5 \text{ H}$

l'isoétharine, directe bêta, $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH C}_2 \text{ H}_5 \text{ CH(CH}_3)_2$

le protokylol, directe bêta, $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH H CH(CH}_3)\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2$

l'isoprophénamine, directe bêta, $2 \text{ Cl OH H CH(CH}_3)_2$

la dioxéthédrine, directe bêta, $3\text{-OH} ; 4\text{-OH OH CH}_3 \text{ C}_2 \text{ H}_5$

le métoprotérénol, directe bêta, $3\text{-OH} ; 5\text{-OH OH H CH(CH}_3)_2$

le sotérénol, directe bêta, $3\text{-NHSO}_2\text{CH}_3 \text{ OH H CH(CH}_3)_2$ 4-OH

le salbutamol, directe bêta, $3\text{-CH}_2\text{OH} : \text{OH H C(CH}_3)_2$ 4-OH.

Ces amines figurent dans des préparations utilisables les unes en inhalations et vaporisations d'aérosols, les autres en injections, les autres en suppositoires par voie rectale les autres enfin en solution, poudre, capsule, tablette par voie buccale.

Nous avons fait figurer dans la liste ci-dessus le mode d'action, direct ou indirect, au niveau des récepteurs alpha ou bêta. Au niveau de la muqueuse bronchique, et responsables de la broncho dilatation et de la bronchoconstriction sous l'effet d'affecteurs endogènes ou exogènes, se trouvent les récepteurs bêta et les récepteurs alpha, que le traitement de l'asthme se doit d'in-

fluencer à bon escient. Or nombreuses sont les préparations ayant une affinité mixte pour les deux récepteurs ; dans le groupe des substances à activité bêta, se trouvent des formules assez inhomogènes, ayant incité à une subdivision en activités bêta I et bêta II responsables respectivement des effets de broncholyse et de l'action cardio-vasculaire. Devant cette complexité des structures bêta on a pensé à établir une dissociation entre les réponses respectives du coeur et des bronches en face d'un blocage bêta. On a également émis l'hypothèse qu'une activité constrictrice alpha ne peut plus être retrouvée au niveau de la musculature bronchique chez l'homme après blocage des récepteurs cholinergiques et bêta ; il y aurait donc augmentation du tonus bronchique encore accrue si l'on fait jouer les propriétés alpha-excitantes de phényléphrine. L'injection d'adrénaline chez des malades préalablement traités par propranolol et atropine peut être suivie d'une élévation transitoire de la résistance des conduits aériens : cela chez le sujet normal mais aussi, dans une certaine mesure, chez le sujet présentant préalablement une bronchoconstriction. On arrive ainsi à espérer pouvoir disposer de préparations possédant et une activité alpha-antagoniste et une activité bêta-broncholytique maximale, mais sans effets secondaires cardiovasculaires du type bêta.

Mais pour appliquer ces conceptions théoriques, il faut tenir compte d'une part des facteurs pharmacologiques impliqués dans la constriction bronchique, d'autre part des mécanismes impliqués dans les états pathologiques comportant un bronchospasme. Les recherches expérimentales ont montré que de nombreux médiateurs peuvent jouer un rôle dans la production de la constriction bronchique, certains étant normalement présents et actifs, acétylcholine, plasmakinines, prostaglandines ; d'autres qui sont surtout les substances produisant la sécrétion ou l'activation de l'histamine, ne se trouvent que dans les états pathologiques, allergiques surtout. Les différences trouvées dans les effets des sympathomimétiques selon qu'il s'agit de sujets normaux ou de sujets pathologiques s'expliquent par l'état anatomique des structures pulmonaires et bronchiques - ces dernières étant soit cartilagineuses soit non cartilagineuses - et par la diversité des réponses aux incitations pharmacologiques. C'est ainsi que les bronchodilatateurs n'agissent pas de la même façon chez le sujet normal, chez le bronchitique, chez l'emphysémateux, chez l'asthmatique, la notion de l'égalité des pressions intervenant certaine-

ment au premier plan. L'isoprénaline, par exemple, va chez le sujet normal provoquer une augmentation du courant aérien du fait de la dilatation des conduits en présence d'une faible pression transmurale, mais n'améliorera pas le VEMS parce que la possibilité de collaber les parois des gros conduits est accrue par la baisse du tonus musculaire ; pour les mêmes raisons, l'isoprénaline peut abaisser le VEMS dans certains cas d'emphysème. Dans les conditions normales il existe un tonus bronchique donné dans les conduits aériens bronchiques supérieurs ; il est possible que l'innervation sympathique exerce un léger effet inverse, dilatateur, sur ce tonus.

Hypothèse qu'étaye la constatation suivante : le blocage bêta provoque une augmentation de la tension bronchique (SIMONSSON), qui dépend au repos de réflexes vagues et peut être aboli par les anticholinergiques, par l'isoprénaline, par le blocage ganglionnaire. Par ailleurs la tension bronchique peut être augmentée ou diminuée dans de nombreux et divers états physiologiques et pathologiques dès que ceux-ci déclenchent un effet excitant sur les récepteurs pulmonaires appropriés localisés dans la muqueuse bronchique et peut-être aussi bronchiolaire. De telles réactions réflexes pourraient trouver leur origine dans des contractions anormales de la musculature lisse bronchique, puisque l'isoprénaline peut éviter la réponse réflexe à l'histamine. La stimulation des récepteurs irritatifs pourrait ainsi provoquer d'autres états pathologiques que la bronchoconstriction : l'hyperpnée, la dyspnée, la sécrétion de mucus. D'un point de vue pratique, ces notions aident à comprendre le rôle favorable joué dans certains cas par l'atropine, l'isoprénaline, voire l'anesthésie locale de la muqueuse bronchique.

Il n'en existe pas moins un certain nombre d'états pathologiques dans lesquels les troubles de l'expiration ne sont pas favorablement influencés par le blocage ganglionnaire, ou les médicaments anticholinergiques, alors qu'une amélioration pourra être obtenue au moyen de bronchodilatateurs non spécifiques à activité surtout périphérique.

Des recherches portant sur les irritations chimiques des voies aériennes ont permis à BOOIJ-NOORD de distinguer deux modes d'action différents pour cette agression. Par exemple, pour le brouillard il y aurait mécanisme réflexe, pour le SO_2 , une action périphérique directe, sans préjudice de facteurs sous-jacents communs, à savoir une hyperréactivité à l'histamine. On peut alors envisager,

pour contrecarrer les agressions respiratoires par des méthodes pharmacologiques électives soit la voie périphérique, soit la voie vagale. L'asthmatique, plus que le bronchitique, est apte à réagir vis-à-vis des substances irritantes qui n'ont pas d'action réflexe mais une activité périphérique.

L'expérimentation sur l'homme a permis de mieux préciser le mode d'action d'un sympathomimétique type tel que l'isoprénaline. Sur le profil spirographique, on constate une augmentation de la capacité vitale (+ 13 % PARAMELLE) de façon proportionnelle à l'augmentation du volume expiratoire maximum seconde, encore que celle-ci augmente davantage : + 29 %. Le volume résiduel s'abaisse (-4,6 %) la capacité totale s'élève + 3,3 %, chez les sujets à trouble obstructif expiratoire par rapport aux témoins. On peut donc dire que l'inhalation d'une dose modérée d'isoprénaline, 60-80 , provoque un effet bronchodilatateur, une baisse du volume résiduel, une augmentation de la capacité vitale et de la capacité totale. Pour ce qui est des gaz du sang artériel, l'inhalation d'aleudrine est suivie d'une élévation du pH de 0,013 avec baisse de la $Pa\ CO_2$ - 1,7 mm Hg sans qu'il y ait de rapport entre l'importance des modifications de l'équilibre acide-base et l'efficacité bronchodilatatrice du produit. Administré en crise d'asthme, celui-ci exerce une efficacité clinique sans que l'équilibre acide-base soit nettement modifié ; chaque fois qu'une hypercapnie est constatée, supérieure à 45 mm Hg, une baisse moyenne de 3 mm Hg se produit. On peut donc dire que l'inhalation d'aleudrine exerce un effet d'alcalose respiratoire, plus accentué en cas d'acidose préalable.

L'inhalation d'isoprénaline au cours d'une crise d'asthme franche abaisse les valeurs de l'oxygénation, la saturation artérielle s'abaisse en moyenne de 3,28 % et la PaO_2 de 8 mm Hg. On peut dire que l'effet de désaturation de l'isoprénaline est d'autant plus accusé que les signes asthmatiques sont plus graves et qu'ils obéissent mieux au bronchodilatateur. Sur les paramètres ventilatoires, l'isoprénaline ne fait varier que de façon minime la ventilation globale et la ventilation alvéolaire en cas d'asthme majeur. Lorsqu'après administration du produit, ces deux paramètres augmentent et dépassent de 25 % les valeurs antérieures, on constate une

resaturation significative. Dans des mesures simultanées, la pression partielle d'oxygène ne s'élève pas de plus de 3 mm Hg si la ventilation globale ou alvéolaire n'augmente pas d'au moins 25 %. L'inhalation d'isoprénaline s'accompagne d'une accélération de la fréquence cardiaque de 10-20 % avec son maximum atteint en 30-60 secondes, et retour au rythme antérieur/en 2-5 minutes.

Chez les sujets présentant un spasme bronchique, l'aérosol d'isoprénaline agit donc sur la capacité vitale, sur le volume résiduel, deux paramètres diminués au cours de la crise d'asthme et ainsi ramenés à la normale. La capacité totale est elle aussi augmentée par l'aleudrine, ce qui implique l'existence, chez l'asthmatique, de territoires pulmonaires maintenus hors du circuit ventilatoire et libérés par le produit qui rétablit une perméabilité bronchique suffisante : c'est pourquoi le volume résiduel peut parfois, paradoxalement, s'élever. On peut expliquer l'action de l'aleudrine par une bronchodilatation complète dans certains territoires, incomplète dans d'autres où certaines obstructions fonctionnelles ne sont que partiellement levées. On comprend alors l'allongement paradoxal du temps de dilution dans certains cas, l'augmentation du trouble de la distribution aérienne par la mise en circuit d'un territoire bronchique mal ventilé, exclu totalement jusque là alors que dans d'autres cas le temps de dilution va diminuer, avec amélioration de la distribution aérienne par broncho-dilatation généralisée.

Dans leur ensemble, les modifications provoquées chez l'asthmatique par l'inhalation d'isoprénaline sont favorables en assurant un retour à des conditions plus physiologiques, amélioration des débits, baisse du volume résiduel et de la capacité résiduelle fonctionnelle, augmentation de la capacité vitale et de la capacité totale, amélioration de l'hématose. Pourtant, il n'est pas impossible de voir apparaître une hypoxémie concomitante d'une hyperventilation avec alcalose respiratoire. L'explication suivante en a été donnée : l'ouverture de territoires jusque là mal ventilés n'améliore pas forcément la qualité des échanges gazeux, d'autant plus que l'augmentation de la perfusion pulmonaire accroît la contamination veineuse. Il s'agit d'une perturbation du rapport ventilation-perfusion, par vasodilatation pulmonaire artérielle primitive ou secondairement à la bronchodilatation.

Une hyperventilation a été signalée après perfusion d'isoprénaline, peut-être du fait d'une stimulation centrale de celle-ci. La baisse de la Pa O₂ n'est pas en cause, mais plutôt un réflexe à point de départ pulmonaire secondaire à la bronchodilatation. Mais il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de l'effet bronchodilatateur et l'hyperventilation. N'oublions pas que certains récepteurs situés en plein tissu musculaire lisse, dépendent pour leur mise en jeu de l'état de la bronchomotricité, leur sensibilité pouvant être modifiée par des agents pharmacodynamiques. De plus la diminution du travail respiratoire, d'autant plus significative que l'effet bronchodilatateur est important, peut à elle seule entraîner une baisse de la ventilation, par diminution de la stimulation d'origine musculaire et humorale. Concluons avec PARAVELLE que c'est peut-être finalement du fait de l'intrication de ces mécanismes que l'intensité des réponses observées est si variable.

Les substances adrénergiques alpha et bêta jouent donc un rôle de premier plan aussi bien dans les phénomènes pathologiques que dans le traitement de la crise d'asthme. Or il existe des interférences médicamenteuses avec les substances alpha et bêta bloquantes et stimulantes -GAULTIER et GERVAIS- et en réanimation il faut tenir compte des incompatibilités, des synergies, ou des effets additifs lorsque plusieurs adrénergiques sont administrés simultanément ou successivement. Nous avons vu qu'il fallait distinguer les récepteurs bêta-adrénergiques des récepteurs alpha-adrénergiques, tout en admettant qu'ils possèdent en commun certains aspects en particulier liés au métabolisme glucidique. C'est ainsi que l'action synergique des stimulants bêta avec l'action des dérivés de la théophylline s'explique par l'intervention de l'adénylcyclase ; que l'action des inhibiteurs sur les récepteurs s'explique par les intermédiaires chimiques acétylcholine, histamine, noradréphrine, sérotonine ; mais un encombrement de la molécule dans un secteur adjacent à celui du récepteur est l'un des facteurs responsables de l'antagonisme compétitif de ces médications. Les substances stimulantes des récepteurs acétylcholiniques, histaminiques, adrénergiques ou de la sérotonine sont étroitement spécifiques, alors que l'action des inhibiteurs est peu spécifique.

Les principales interactions et potentialisations des substances adrénergiques alpha bêta concernent :

- les inhibiteurs de la monoaminoxidase et substances adrénergiques alpha ou bêta ;
- l'incompatibilité entre anesthésiques généraux d'inhalation et médications adrénergiques : on connaît les extra-systoles survenant au cours des anesthésies par dérivés chlorés et qui sont favorisées par l'acidose, l'hypoxie, l'administration des amines pressives. Les troubles du rythme dans l'anesthésie par halothane ou cyclopropane résultent avant tout de l'association de médications adrénergiques, qui sont ici formellement contre-indiquées, qu'il s'agisse des dérivés alpha-adrénergiques, d'adrénaline, ou d'isopropyl nora-drénaline. Tous les agents bloquant les récepteurs bêta diminuent l'intensité des extra-systoles ventriculaires provoquées par les anesthésiques halogénés.

Des incompatibilités spécifiques existent entre stimulants bêta, analogues aux incompatibilités des stimulants des récepteurs alpha. L'association de fortes doses d'adrénergiques aux théophyllines a pu être rendue responsable de certaines morts subites, en particulier chez l'asthmatique.

Toute administration d'adrénergiques, (en particulier alpha), s'accompagne d'un phénomène de tachyphylaxie, d'épuisement progressif de l'action : l'utilisation chronique de toute substance adrénergique va donc entraîner une inefficacité secondaire.

En pratique clinique ces dangereuses interférences médicamenteuses doivent donc être connues ; elles vont se manifester à l'occasion d'une anesthésie ou de la réanimation soit que le malade ait été antérieurement traité et reste encore sous l'effet du traitement, soit que l'association dangereuse soit réalisée au cours même de la réanimation. Chez l'asthmatique plus particulièrement, se pose un important problème en fonction de sa sensibilité aux agents bloquants des récepteurs bêta : agents qui chez lui provoquent très aisément des bronchospasmes. Ce sont les anesthésiques volatils qui potentialisent puissamment l'action bronchospastique des adrénolytiques bêta au cours de l'anesthésie. "Tout ceci justifie une méfiance extrême des inhibiteurs bêta, lorsqu'on craint une tendance au bronchospasme" (GAULTIER & GERVAIS).

L'expérimentation, les données pharmacologiques, concordent donc pour accorder aux sympathominétiques une valeur certaine en tant que bronchodilatateurs ; il est normal que ceux-ci figurent dans le traitement symptomatique de l'asthme. Mais il est non moins apparent que leur maniement est dangereux, et qu'un abus d'inhalations est anormalement relevé dans les antécédents immédiats des cas d'état de mal. Comme pour toute substance de haute activité, le bénéfice et le danger sont très voisins l'un de l'autre. Nous allons voir que même dans la riche thérapeutique de l'état de mal, les auteurs anglo-saxons ~~en~~ particulier continuent à faire usage des sympathominétiques, adrénalines et dérivés, auxquels ils attribuent de très bons résultats lorsque l'état de mal est vu précocement ; à la phase avancée, ils reconnaissent que les troubles résistent à ces médicaments.

V. Traitement de l'état de mal asthmatique.

La complexité même des mécanismes physiopathogéniques impliqués dans l'apparition de l'état de mal asthmatique fait prévoir de multiples moyens, médicaux, instrumentaux, moyens associés, dont la réunion judicieuse va permettre de réaliser avec le plus de chances de succès la réanimation du sujet. Pour la clarté de l'exposé, nous envisagerons successivement et de manière analytique les divers actes thérapeutiques utilisés, mais il est bien évident qu'ils forment, au contraire, une synthèse dont chaque élément s'applique à un moment donné et compte tenu de l'évolution des signes cliniques et biologiques.

Traitement médical. Qu'il soit dit une fois pour toutes que le transfert dans un centre de réanimation est la première condition à réaliser, celle qui va conditionner le résultat puisque seul il permet une ambiance spécialisée, des soins énergiques, un isolement total. La surveillance (clinique et biologique) sera continue. Il s'agit d'assurer au malade un effort respiratoire suffisant, une lutte contre la somnolence, par des incitations énergiques et répétées. On cherchera à maintenir actif le mécanisme de la toux.

Avant même d'envisager la nécessité d'une réanimation au sens propre du terme, il faut mettre en oeuvre les diurétiques, la théophylline, la novocaïne intra-veineuse, la saignée. Mais les points essentiels concernent les corticoïdes, si souvent fâcheusement interrompus, les antibiotiques.

Le traitement hormonal :

On saura recourir à une posologie élevée, et l'on peut regretter les fréquentes erreurs péchant par défaut. On fera toutes les heures une ampoule d'un cortisonique soluble, hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg toutes les heures

soludécadron 4 mg

solumédrol 1 mg

jusqu'à ce que l'état clinique apparaisse franchement amélioré.

Dès le début, en même temps on donne par voie buccale la prednisone, 40 mg par 24 heures en quatre prises. Dans des états de mal très graves, les doses par voie veineuse ont été élevées jusqu'à trois grammes par 24 heures d'hémisuccinate d'hydrocortisone, sans

toutefois que les résultats soient nettement supérieurs à ceux des doses habituelles.

L'A.C.T.H. est considérée comme plus efficace encore que les corticoïdes, mais son administration comporte des risques si l'on ne sait pas avec précision quel a été le traitement corticothérapique d'entretien, parfois irrégulièrement suivi, souvent brutalement interrompu. Il est avantageux d'associer l'A.C.T.H. en perfusion continue sur 24 heures, 25-100 unités, aux corticoïdes. Mais des accidents de choc allergique grave incitent à remplacer l'A.C.T.H. par le tétracosapeptide 1-24 corticotrophine, dépourvu des acides aminés responsables d'effet antigénique, et sans immunité croisée avec l'A.C.T.H. naturelle, son activité étant égale à celle de l'A.C.T.H. la mieux purifiée. Cette nouvelle préparation s'administre par voie intra-musculaire ou intra-veineuse, à des doses de 0,25 à 1 mg/24 heures ; on peut commencer avec 0,50 mg associé aux corticoïdes par os ou par voie parentérale.

L'antibiothérapie : justifiée par la fréquence ou le risque de surinfection bronchique, elle doit être systématique. Les pénicillines sont souvent jugées dangereuses pour l'asthmatique, opinion excessive démentie par de nombreux cas traités sans complications. Il sera intéressant de s'informer si le malade a déjà reçu antérieurement cet antibiotique et si la tolérance en a été bonne. En cas d'intubation, de trachéotomie, on donnera une association d'antibiotiques au nombre desquels on placera un antibiotique actif contre les germes Gram-négatif.

Le traitement médical de la réanimation proprement dite est dominé par la notion d'un certain nombre d'abstentions ; dépresseurs respiratoires qui risquent d'augmenter la consommation d'oxygène et d'aggraver la tachycardie. Les tonicardiaques ne sont pas indiqués même en cas de surcharge du coeur droit, à traiter par la correction des troubles de l'hématose. Les digitaliques sont inefficaces, voire dangereux, et LISSAC les met en accusation dans un cas fatal. Mais surtout les mesures médicales de la réanimation comportent en première ligne l'oxygénothérapie à instituer dès que la saturation artérielle en oxygène s'avère inférieure à 90 pour 100. La surveillance sera stricte, la technique sans défaut : sonde nasale, circuit humidifié, réchauffé, faible débit. La triade traitement hormonal-traitement antibiotique-oxygénothérapie permet en particulier

en cas d'insuffisance respiratoire partielle une très haute proportion de succès, bien que des alertes et péripéties puissent faire envisager à tous moments le recours à la ventilation assistée. La poursuite du traitement de réanimation médicale est justifiée par l'absence de troubles de la conscience, qui, nous l'avons vu améliore le pronostic par la persistance de la toux et de l'expectoration. On peut se fier à un signe biologique, la PaCO_2 dont la limite raisonnable de 70 mm Hg peut servir de critère à la décision de mise en oeuvre de la réanimation instrumentale, alors même que l'état clinique ne paraît pas immédiatement inquiétant.

Traitement instrumental de réanimation. Il comporte la désobstruction des voies aériennes, la ventilation artificielle.

Désobstruction des voies aériennes : il ne faut pas en attendre beaucoup, devant un état de mal hypercapnique, puisque l'encombrement est avant tout bronchiolaire, très adhérent et inaccessible. La bronchoscopie, contre-indiquée, est dangereuse. Seule reste l'intubation trachéale sous anesthésie locale soigneuse. La trachéotomie ne sera faite en cas de besoin que sous oxygénothérapie renforcée, ou, mieux, sous l'intubation préalable. L'aspiration trachéobronchique est rarement salvatrice à elle seule, elle est peu productive. L'intubation, la trachéotomie ne modifient guère l'état de mal, mais permettent la ventilation artificielle dans les meilleures conditions.

Ventilation artificielle : au stade précoce, le masque facial, les aérosols nébulisés en pression positive par l'appareil de BENNETT, ou par celui de BIRD, sont intéressants dans la mesure où le malade, conscient, peut coopérer. Mais dans une majorité des cas, on se trouve devant des troubles de la conscience, allant jusqu'au coma. La ventilation assistée se fait alors par intubation trachéale prolongée plusieurs jours, avec une sonde assez grosse, souvent changée, la perméabilité de la canule étant souvent vérifiée, la tête étant immobilisée. Les respirateurs artificiels de principe volumétrique s'imposent car le bronchospasme est intense, les résistances, fortes. Il existe divers types d'appareils qui ont les préférences respectives des différents auteurs ; mais l'unanimité est faite sur la formule contre-indication des respirateurs à principe manométrique. Pendant les premières heures, il faut vaincre les résistances intra-bronchiques par une ventilation de 10 litres/minute, des pressions d'insufflation de 40-50 cm d'eau qui ne doivent pas être inconsidérément élevées, sous peine de déclencher des accidents circulatoires sévères, aggravation de la tachycardie, collapsus cardiovasculaire.

Certains auteurs utilisent une pression négative d'exsufflation, -10, -12, -20 cm d'eau même, mais plutôt une pression négative modérée à -5 cm d'eau. Le rythme sera de 18-20 cycles/minute. Plutôt que de l'oxygène pur, on utilisera un mélange d'air et d'oxygène à parties égales. La saturation artérielle en oxygène s'élève rapidement jusqu'à des chiffres normaux, mais la PaCO_2 ne commence à s'abaisser qu'au bout de 12-24 heures de 20-40 mm Hg seulement. Le bronchospasme cède très lentement sous l'action des corticoïdes et des antibiotiques, la ventilation artificielle fait rapidement régresser le coma remplacé souvent par une grande agitation, l'hypercapnie ne disparaît pas totalement.

Traitements associés :

Pour certains, les sympathomimétiques peuvent être utiles mais on les emploiera très prudemment : car l'adrénaline et ses composés, bronchodilatateurs bêta, comportent des effets secondaires non dépourvus de risques. On trouve selon les auteurs, des injections sous-cutanées de 0,25 - 0,30 mg toutes les trente minutes, des injections intra-musculaires profondes lentes de 2-5 ml de solution d'adrénaline à 1%. L'isoprénaline en solution, en aérosols, a des effets alpha moins importants que l'adrénaline, mais elle peut aggraver le rapport ventilation-perfusion, en augmentant la perfusion par vasodilatation pulmonaire chez les asthmatiques. L'éthylnoradrénaline, aussi bronchodilatatrice que l'adrénaline n'en a pas les effets tensionnels secondaires. L'alupent n'aurait qu'un effet bêta pur, de même que l'association isoprénaline-phényléphrine bitartrate, apparue récemment et encore mal expérimentée dans l'état de mal asthmatique. On peut donc admettre l'emploi des sympathomimétiques dans les formes précoces, mais dans les cas tenaces malgré la ventilation artificielle, aucune action bronchodilatatrice ne s'est manifestée à en juger par la ventilation minute et les résistances.

Alcalinisation plasmatique : elle ferait régresser le bronchospasme entretenu ou aggravé par l'acidose et l'hypercapnie. On perfuse le lactate molaire 120-300 ml en 20-40 minutes ; le bicarbonate de sodium, 88 mEq en cinq minutes, (soit 100 ml de la solution 0,9 molaire). Les inconvénients ne sont pas négligeables : risque de surcharge cardiaque droite, aggravation de l'hypercapnie.

Le T.H.A.M. corrige l'acidose en abaissant la Pa CO₂, mais comporte un risque de dépression ventilatoire rendant indispensable la ventilation assistée. On a vu la saturation en oxygène passer de 91 à 85 pour 100, la Pa CO₂ baisser de 95 à 70 mm Hg. La dose est de 500 ml de la solution 0,3 molaire, soit 20 g ou 165 mM de T.H.A.M. perfusés en une heure, à répéter si aucune amélioration n'est obtenue.

En résumé, l'alcalinisation plasmatique a ses dangers, ses limites sans avoir d'efficacité certaine ; son rôle est mis en doute dans une certaine mesure puisque certains asthmatiques ne répondent plus à l'adrénaline tant que leur pH est acide, d'autres en grande acidose, y réagissent encore.

Sédatifs et anesthésiques : les dépresseurs respiratoires, dangereux chez les grands asthmatiques sont utilisables en ventilation artificielle, d'où l'emploi prudent, par certains, de morphine, de péthidine, de diazépam, voire d'une anesthésie générale ou d'une rachianesthésie, dont les résultats sont d'ailleurs dits variables.

Curarisants : la curarisation à dose massive a pu parfois réussir là où la ventilation assistée avait échoué (MOLLARET). Mais le bronchospasme ne semble pas influencé. Actuellement, la curarisation est considérée comme indiquée dans le traitement des états de mal asphyxiques par de nombreux auteurs, tandis que d'autres continuent à la considérer comme un traitement d'exception.

Fluidifiants et lavages bronchiques. L'iodure de sodium, potassium, fluidifient les sécrétions et facilitent leur nage. Le lavage bronchique par la sonde d'intubation ou la canule de trachéotomie, au sérum physiologique pur ou additionné de bicarbonate de soude, d'isoprénaline, de phényléphédrine, d'acétylcystéine, ne saurait être systématique, mais son emploi s'étend, étant donné les risques d'oblitération trachéobronchiques par des concrétions.

Traitement des troubles circulatoires : des doses modérées lévar-térénol ou de métaraminol trouvent ici leurs indications.

Il est très délicat d'établir un taux de guérison, de mortalité, étant donné la diversité des cas, leur gravité, le moment auquel la réanimation a été entreprise. Notre propre expérience

est trop limitée pour permettre une telle appréciation : sur trois cas, une évolution mortelle. D'autres bilans donnent le chiffre de 83,5 % de guérisons, mais en fait pour les insuffisances respiratoires partielles, et 75 % pour les insuffisances globales. (CASTLING). LISSAC obtient 88,5 % de guérisons, 79,3 % seulement lorsque la Pa CO_2 dépassait 55 Hg. 19 cas gravissimes traités par ventilation artificielle ont donné 15 guérisons (75 %).

VI. Observations .

Observation I.

Mme B... âgée de 32 ans est hospitalisée en réanimation à l'Hôpital Fernand Widal le 25 mars 1972 pour état de mal asthmatique grave.

Histoire de la maladie : à la suite d'une bronchite, en 1961 la malade est asthmatique, avec une évolution suffisamment sévère pour nécessiter plusieurs hospitalisations.

Traitement suivi : en 1961, au début de l'asthme, une corticothérapie a été instituée d'emblée ; en janvier 1972 on note un arrêt de la corticothérapie pour mise en route d'un traitement par Lomudal.

Antécédents familiaux : ils sont négatifs en ce qui concerne une diathèse. Mme B. a un enfant de deux ans et demi en bonne santé.

Histoire de l'épisode de mal asthmatique : la malade, qui n'est plus sous corticothérapie depuis janvier 1972 (trois mois plus tôt par conséquent) et qui présente une asthénie intense avec crises d'asthmes biquotidiennes et une dyspnée d'effort, est hospitalisée le 25 mars 1972 en état de mal asthmatique. A l'arrivée, elle est cyanosée, obnubilée, agitée, couverte de sueurs, et présente une dyspnée expiratoire intense. L'auscultation pulmonaire révèle des sibilants dans les deux champs. Les résultats du bilan biologique sont :

saturation en oxygène 52 %

pH = 7,27

R.A. = 22 mEq

numération formule sanguine : éosinophile à 11 %

La radiographie thoracique objective une horizontalité des côtes.

Traitement :

- doses massives de corticoides par voie intra-veineuse :
hémisuccinate d'hydrocortisone : 200 mg à l'arrivée, 100 mg toutes les heures pendant quatre heures, puis 100 mg toutes les deux heures.

- caféna en injection intra-musculaire

- oxygénothérapie par sonde nasale

- alcalinisation plasmatique

- antibiothérapie par voie intra-veineuse.

Le bilan biologique douze heures plus tard est :

$\text{Pa CO}_2 = 45 \text{ mm Hg}$

saturation en oxygène = 72 %

pH et R.A. se normalisent.

On poursuit la corticothérapie intra-veineuse pendant trois jours, puis on passe au cortancyl, 15 mg par jour, et T.A.O. Un bilan ultérieur ne permettra pas de trouver la cause de cet asthme ; par ailleurs une insuffisance surrénale peut être éliminée.

En résumé, une femme de 32 ans a présenté un état de mal asthmatique avec hypoxémie, hypercapnie, acidose respiratoire, après un sevrage en corticoïdes effectué dans le but d'essayer un autre traitement (Lomudal). Depuis la reprise de la corticothérapie, sous forme de synacthène-retard associé au lomudal, la malade n'a plus présenté de crises d'asthme.

Observation II.

Monsieur S... âgé de 42 ans est hospitalisé en réanimation à l'Hôpital Fernand Widal le 27 mai 1972 pour état de mal asthmatique avec coma.

Histoire de la maladie : le début de l'asthme remonte à quatre ans, avec d'abord des crises de bradypnée expiratoire nocturne, cédant spontanément ; quelques mois plus tard apparaissent de vraies crises d'asthme, diurnes et nocturnes, plusieurs crises par jour ou au contraire absence de crises pendant des périodes prolongées, en particulier pendant l'été et les vacances. Le traitement a consisté en pneumagène et, depuis cinq mois, en aérosols de Ventoline.

Antécédents : on ne relève pas de diathèse allergique familiale ni d'antécédents personnels.

Habitus : Monsieur S. employé de bureau, et également peintre et menuisier amateur ; c'est aussi un gros fumeur. Mais nous notons que depuis 1965 il a chez lui deux hamsters, dont le rôle en tant qu'allergène peut être discuté, et que les tests ultérieurs confirmeront. Le 27 mai 1972 le malade est amené à l'Hôpital Fernand Widal par Police Secours après avoir été trouvé chez lui inconscient. A l'arrivée aux urgences nous notons :

- un coma I.O. agité,
- une dyspnée,
- de la cyanose,
- une P.A. à 7, un pouls à 120,
- une hépatomégalie avec turgescence des jugulaires,
- des signes de surcharge droite à l'électrocardiogramme,
- une diminution du murmure vésiculaire avec râles sibilants.

Mis sous oxygène, le malade reçoit immédiatement en injections intraveineuse deux ampoules de saludecadron et une ampoule de caréna, il est hospitalisé en réanimation où l'on poursuit les investigations : la P.A. est toujours à 7 avec une pression veineuse à 9. Le bilan sanguin révèle :

- une saturation en oxygène de 86 %
- une pression CO_2 de 50
- un pH = 7,30
- réserve alcaline = 23 mEq

soit une hypoxémie avec hypercapnie et acidose respiratoire. La radiographie thoracique montre une horizontalisation des côtés.

Le traitement mis en route est alors le suivant :

1. hémisuccinate d'hydrocortisone : 250 mg toutes les trois heures,
2. caréna intra-veineux toutes les quatre heures,
3. bicarbonate de soude à 14 p. 1000 500 ml plus 1,5 g de chlorure de potassium,
4. oxygène par sonde nasale,
5. antibiothérapie associant Keflin (6 g/24 heures) et gentalline 240 mg/24 heures.

Evolution : l'état s'améliore aussi bien sur le plan clinique avec retour à la normale de l'état de conscience et régression de la cyanose et de la dyspnée, que sur le plan biologique :

cinq heures plus tard la Pa CO₂ est à 42, le pH = 7,38, la réserve alcaline est à 24 ;

vingt heures plus tard la Pa CO₂ est à 34 mm Hg, le pH = 7,43, la réserve alcaline est à 24,5 mEq.

On poursuit le traitement par voie intra-veineuse, hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg toutes les six heures, caréna une ampoule toutes les huit heures, antibiothérapie ;

puis on passe au traitement par voie parentérale cortancyl 40 mg par jour carena trois suppositoires par jour.

L'état de mal asthmatique pouvant être considéré comme guéri, reste alors le problème de l'asthme, datant de quatre ans, et qui est exploré : les tests cutanés aux allergènes sont positifs au Hamster. La cause allergisante étant supprimée, on se limite à une thérapeutique mineure de Tedralan, TAO et Lomudal, M. S revu en consultation va très bien.

En résumé, un homme de 42 ans, employé de bureau, a présenté un état de mal asthmatique avec acidose respiratoire provoqué par surdosage en sympathomimétiques, ost asthmatique depuis quatre ans : cet asthme n'ayant jusque là donné lieu à aucune complication grave, et n'ayant d'ailleurs jamais été ni exploré, ni traité. Le bilan allergologique a permis de trouver la cause de cet asthme, grâce aux tests cutanés (positifs au Hamster.) Sous traitement mineur, Lomudal, Tedralan, TAO, Monsieur S., guéri de son état de mal, va maintenant très bien.

Observation III.

Madame V... âgée de 32 ans, qui hospitalisée le 24 avril 1972 en état de mal asthmatique.

Histoire de la maladie ; Mme V. est asthmatique depuis l'âge de 5 ans avec accentuation des crises en intensité et en fréquence depuis son deuxième accouchement, il y a sept mois. La malade a alors une crise par jour. Elle est traitée par la théophylline et des inhalations d'ALUPENT.

L'épisode actuel est survenu le 24 avril 1972 alors que Mme V. utilisait beaucoup d'Alupent depuis trois jours, car elle était très dyspnéique. Elle entre en état de mal asthmatique.

A l'arrivée on note :

- une dyspnée et une polypnée,
- de la cyanose,
- un pouls à 140, une pression artérielle à 11/7
- à l'auscultation des râles sibilants,
- sur la radiographie, une horizontalisation des côtes,
- numération formule sanguine :

globules blancs 5.200

polynucléaires neutrophiles 95 %

pas d'éosinophilie

Traitement : hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intra-veineuse, 200 mg toutes les heures pendant cinq heures, puis toutes les deux heures ensuite ;

caréna par voie intra-veineuse, en perfusion continue : quatre ampoules toutes les six heures ;

oxygénothérapie par sonde nasale ;

antibiothérapie par voie intra-veineuse,

L'état de la malade s'aggrave aussi est-elle transférée en réanimation où elle est intubée dès son arrivée.

A 16 heures, la biologie sous 15 litres d'oxygène en ventilation assistée montre une bonne saturation en oxygène (97 %) mais une hypercapnie considérable ($\text{Pa CO}_2 = 88 \text{ mm Hg}$) et une grande acidose : $\text{pH} = 7,06$ avec réserve alcaline à 29,5.

Le traitement consiste en :

- ventilation assistée, 15 litres d'oxygène pur,
- 4,5 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par kg toutes les 140 minutes,
- un THAM.

A 20 heures, soit quatre heures après la mise en oeuvre du traitement, on constate une majoration du spasme bronchique, des sueurs, un état de coma. La ventilation réelle sous machine est de 4,5 litres alors qu'on apporte 15 litres d'oxygène pur. On décide d'obtenir une ventilation de 10 litres, ce qui entraîne des pressions inspiratoires de 80 mm Hg et des apports de volume de 12 litres d'oxygène et 10 litres d'air. Un nouveau bilan biologique montre :

- saturation en oxygène 92 %
- Pa CO₂ = 80 mm Hg
- pH = 7,14
- Réserve alcaline 30,5 mEq.

A 22 heures 30 apparaît un emphysème sous - cutané qui amène à diminuer progressivement les apports ; on arrive à 13 litres d'oxygène. La ventilation réelle de la malade se maintient malgré tout à 10 litres avec des pressions inspiratoires de 60 mm Hg. Simultanément survient une insuffisance cardiaque droite : turgescence des jugulaires, pression veineuse centrale à 10 cm d'eau, tachycardie à 140-160, grandes ondes P à l'électrocardiogramme. La malade reçoit de la CEDILANIDE.

A 23 heures 30 : nouveau bilan

saturation oxygène :	93 %
pression CO ₂	83 mm Hg
pH =	7,12
réserve alcaline	28,5 mEq

Le 26 avril 1972, à deux heures, survient un arrêt cardiaque brutal. Une vérification est faite :

constatations macroscopiques : emphysème sous-cutané dans la région thoracique et surtout cervicale basse ; le foie, qui pèse 1450 grammes, montre à la coupe une stase congestive et stéatosique. Au niveau du thorax, il n'y a pas d'épanchement pleural, mais les poumons sont énormes, distendus, emphysémateux, portant l'empreinte du grill costal, rose saumon. La plèvre est parsemée de petites suffusions hémorragiques. A l'éviscération, les poumons, qui ne s'affaissent pas, crépitent discrètement à la palpation. Le coeur pèse 250 grammes, l'orifice mitral atteint 8 centimètres, l'orifice pulmonaire 6 centimètres, l'orifice aortique 6,5 centimètres, l'orifice tricuspidien 10 centimètres.

constatations histologiques :

Poumons : le parenchyme pulmonaire apparaît très dystrophique sur tous les prélèvements effectués. Il existe d'une part des lésions discrètes d'emphysème, et d'autre part d'importantes altérations bronchiques. La lumière de toutes les bronches est encombrée par de volumineux bouchons de mucus. L'épithélium bronchique n'est constitué que par des cellules caliciformes. Il repose sur une vitrée épaissie, hyalinisée. Dans le chorion et la muqueuse, existent d'une part des glandes hypersécrétantes, d'autre part, une discrète hyperplasie musculaire. Les cartilages, enfin, sont dystrophiques. Des infiltrats inflammatoires diffus siègent dans le chorion, la muqueuse, la péribronche ; ils sont composés d'éléments lymphoplasmocytaires et surtout de très nombreux polynucléaires éosinophiles. L'association de ces différentes altérations de la paroi bronchique évoque une maladie asthmatiforme.

Le foie est congestif, les espaces portes sont le siège d'une fibrose périportale et de quelques infiltrats inflammatoires lymphoplasmocytaires.

En résumé, une malade de 32 ans, asthmatique depuis l'âge de cinq ans, traitée uniquement par théophylline et inhalations d'ALUPENT, a présenté un état de mal asthmatique grave avec hypercapnie, hypoxémie, acidose respiratoire majeure, évoluant vers la mort malgré toutes les tentatives de réanimation.

VII. Conclusions .

I. Trois observations d'état de mal asthmatique, dont l'une d'évolution mortelle, recueillies en l'espace de quelques mois dans le service de réanimation de l'Hôpital Fernand Vidal, sont venues illustrer diverses notions actuellement formulées par de nombreux auteurs :

- la possibilité de voir apparaître cette complication majeure de la maladie asthmatique, dont on a pu cependant bien préciser le mécanisme physiopathologique et la thérapeutique ;
- la présence fréquente, dans les antécédents récents, d'erreurs thérapeutiques, en particulier dans le sens d'un abus des sympathomimétiques d'une part, d'un arrêt intempestif de la corticothérapie d'autre part.

II. Il nous a donc paru de reprendre le problème, en rappelant d'abord les aspects cliniques et biologiques de l'état de mal asthmatique dominés par des troubles de la ventilation et par leurs conséquences complications mécaniques pleuropulmonaires, surinfection, syndrome neurologique, somnolence, coma, ou agitation, syndrome circulatoire, tachycardie, collapsus cardiovasculaire avec hypercapnie et acidose, insuffisance ventriculaire droite. Le syndrome humoral est dominé par l'élévation de la Pa CO₂, l'hypoxémie, l'acidose.

III. Face à un syndrome constitué par des troubles multiples aux incidences réciproques, le traitement doit comporter de nombreuses mesures, traitement médical agissant sur la broncho constriction au moyen des corticoïdes intra-veineux à dose élevée, de l'antibiothérapie, de la réanimation respiratoire, au moyen de l'oxygénothérapie, de la ventilation artificielle. Les sympathomimétiques, qui comportent risques et échecs, sont très discutés. L'alcalinisation plasmatique, justifiée par la biologie, conduit par abaissement de la Pa CO₂, par le THAM surtout, à une dépression respiratoire rendant impérieuse la ventilation assistée, comme l'est le recours aux sédatifs et anesthésiques. Les curarisants, les fluidifiants et lavages bronchiques, ont leurs indications propres. Les désordres circulatoires sont corrigés par l'oxygénation large et éventuellement les adrénergiques maniés avec prudence.

IV. Les succès de la réanimation des sujets en état de mal asthmatique dépendent de la précocité du traitement, du degré de l'insuffisance respiratoire, partielle ou globale ; les chiffres variant entre 75 et 100 % de guérisons. Mais il ne faut pas omettre la prévention de tels accidents, dont un certain nombre sont déclenchés par erreur thérapeutique dont la nature et le mode d'action sont aujourd'hui bien établis, qu'il s'agisse d'abus de sympathomimétiques, ou d'arrêt intempestif de la corticothérapie au long cours.

Au total et en résumé :

Sur le plan clinique se dessine actuellement la notion de coma asthmatique où le rôle d'un dépresseur du système nerveux central ne peut toujours être mis en évidence.

Sur le plan biologique l'élément dominant est l'acidose respiratoire majeure qui contraste avec l'alcalose respiratoire de l'asthme à dyspnée continue ou paroxystique.

Une de nos observations souligne à nouveau l'importance d'une enquête étiologique à la recherche d'un allergène précis. Cependant l'allergène est rarement la cause de l'épisode d'état de mal dans notre expérience.

Il nous paraît que l'abus de médications adrénergiques, même les plus récentes utilisées par inhalations, est associé dans la plus part des cas d'état de mal asthmatique. On trouve une autre cause très importante : le sevrage brutal en corticoïde visant à utiliser une médication nouvelle paraissant efficace (chromogluconate).

La thérapeutique de l'état de mal asthmatique reste difficile et sans succès dans un de nos cas malgré toutes les investigations.

VIII. Bibliographie.

AMBIAVAGAR M. SHERWOOD-JONES E.

Resuscitation of the moribund asthmatic. Use of intermittent positive pressure ventilation, bronchial lavage and intravenous infusions
Anaesthesia 1967 22 P. 375-391

AVIADO D.M. SALEM H.

Sympathomimetic bronchodilator preparations available in the United States
Review of Allergy mai 1970 24 p. 441-450

BEAM L.R. MARCY J.H. MANSMANN H.C. jr

Medically irreversible status asthmaticus in children. Report of three cases treated with paralysis and controlled respiration
Journ.Am. Med.Assoc. 1965 194 p. 968-972

BILODEAU M. ROY G.C.

Appréciation de bronchodilatateurs en aérosols par des épreuves ventilatoires. Etude comparative entre l'isoproterenol et le métaproterenol
Union Méd. Canada sept 1968 27 p. 1182-1190

BLUMENTHAL M.N. BRODY T.F.

Studies on the mechanism of drug-induced bronchiolar relaxation in the guineapig
Journ. of Allergy aout 44 p. 63-69

BROOM B.

Intermittent positive-pressure respiration and therapeutic bronchial lavage in intractable status asthmaticus
Adrenalin and status asthmaticus
Lancet 1961 I p. 1174-1176

CHARPIN J. ZARROUFOULI A. CIGENCVA P.

La place des sympathomimétiques dans le traitement de l'asthme bronchique
Bull.Actual.Thérap. Juin 1967 p. 783-788

CHOO KANG F.J.Y. SYMPSON W.T. GRANT I.W.B.

Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma
Brit.Med.Journ. 3mai 1969 II p. 287-289

COLLINS J.V. CLARK T.J.H. HARRIS P.W.R. TOWNSEND J.

Intravenous corticosteroids in treatment of acute Bronchial asthma
Lancet 21 nov 1970 II p. 1047-1050

- DREW M.K.R. SANDO .M.J.W.
Resuscitation of the moribund asthmatic patient ; the use
of a positive-pressure respirator with curarization and
endotracheal intubation
Med.Journ.Austral. 1965 2 p. 242-245
- DUBOIS A.B.
Mechanism of bronchial response to inhalants
Environmental Research oct 1969 2 p.397-403
- EL SHABCURY A.E.
Adrenal failur complicating status asthmaticus in steroid
treated patients
Brit.Med.Journ. 1966 2 p.1478-1580
- FEATHERBY E.A. TENG-RUEY WENG LEVISON H.
Measurement of response to isoprenaline in asthmatic children
Arch.Dis.Childhood juin 1969 44 p.382-386
- GAULTIER M. GERVAIS P. FOURNIER E. MELLERIO F. DIAMANT-BERGER
Le système adrenergique en anesthésie et en réanimation
Acquisitions récentes
Thérapie 1968 N° 5 p. 1062-1074
- GAULTIER M. GERVAIS P.
Interférences médicamenteuses avec les substances alpha
et bêta bloquantes et stimulantes
Journées d'Enseignement Post-Universitaire Paris 1969
- GAYRARD P. CREHEK J. CHARPIN
Effets comparés d'un nouveau stimulant bêta-adrenergique
dans l'asthme
Presse Méd. 8 déc. 1970 78 p.2337-2338
- GREENBERG M.J.
Asthma inhalants
Practitioner déc 1968 201 p.904-908
- GREGORY J.J. AYRES S.M. GRANELLO S.jr CONKLIN E.F.
Treatment of acute respiratory acidosis complicating status
asthmaticus
Journ.Thorac.Cardiovascul.Surg.1968 55 p.426-430
- GRIVOIS H.
Contribution à l'étude de l'état de mal asthmatique. A propos
de 20 cas traités au Centre de Réanimation de l'Hôpital
Claude Bernard. Considerations nosologiques, cliniques et
thérapeutiques
Thèse de Paris 1965
- HAMBLETON G. SHINERBURNE E.
Evaluation of the effects of isoprenaline and Salbutamol aerosols on airways obstruction and pulse rates of children with asthma
Arch.Dis.Child.1970 45 p. 766-768

- HOLMDAHL M.H. HELDSTRAND U. LARROU A. KIRKEILA J. TELIVUO L.
MATELL G.
L'association respiration artificielle et T.H.A.M. au cours
du traitement de l'état de mal asthmatique
Presse Méd. 1967 75 p.957-960
- HCSTEING R.
La réanimation des asthmes gravissimes
Journées de Réanimation Hôp.Bichat 1961 p.15-25
- IISALO E.V.M. IISALO E.I. VAPRAVUORI M.J.
Prolonged artificial ventilation in severe status asthmaticus
Acta Med.Scand.1968 185 p.51-55
- INGRAM R.H. KRUIPE P.R. DUFFELL G.M. MANISCALCO B.
Ventilation perfusion changes after aerosolized isoproterenol in asthma
Am.Rev.Resp.Dis. 1970 101 p.364-370
- KAMBUROFF P.L. PRIME F.H.
Oral and inhaled Salbutamol as a bronchodilator
Brit.Journ.Dis.Chest janv 1970 64 p. 46-54
- KENNEDY R.J. CONSTANTINE H.P.
An effect of isoproterenol on ventilation-perfusion in
asthmatic versus normal subjects
Journ.Applied Physiology mars 1967 22 p.402-406
- KOURILSKY R. KOURILSKY S.
Données récentes sur les traitements bronchodilatateurs
Sem.Thérap.1965 41 p.419-422
- LE BONT H.
Place des techniques de réanimation dans l'état de mal asthmatique de l'enfant. A propos de trois observations
Thèse de Paris 1971
- LISSAC J. AMSTUTZ PH.
L'insuffisance respiratoire au cours de l'état de mal asthmatique
Journ.Réanim.Hôp.Claude Bernard 1967 p.83-117
- LISSAC J. AMSTUTZ PH. ROMANET H. MICHON A.
L'insuffisance respiratoire au cours de l'état de mal asthmatique
Revue Praticien 1969 19 p. 1073-1087 et
L'année en réanimation médicale 1970 Colloque Hop.Claude Bernard p.63-83
- MAC FADDEN jr E.R. LYONS H.A.
Arterial blood gas tension in asthma
New Engl.Journ.Med. 9 mai 1968 278 p.1027-1031
- MAEDA Y. SAWAI M. OSKA Y. INOUE T. KAJIURA A. HORIGUCHI T. NARUKO S.
Phenylephrine added to an isoproterenol aerosol : a double blind study in asthmatic patients
Annals of Allergy sept 1971 29 p.475-477

- MANSMANN H.C. MARCH J.H. FINE J.
Controlled ventilation with muscle paralysis in status asthmaticus
Ann. of Allergy 1967 25 p.11-19
- MARTIN L.E. HOBSON J.C. PAGE J.A. HARRISON C.
Metabolic studies of Salbutamol 3 H : a new bronchodilator in Rat, Rabbit, Dog and Man
Europ.Journ.Pharmacol.1971 14 p.183-199
- MINETTE A.
Facteurs pharmacologiques dans l'obstruction bronchique
Bull.Physiopathol.Resp.1969 5 p.431-434
- MISURACA LE ROY
Mechanical ventilation in status asthmaticus
New Engl.Journ.Med. 1966 275 p.318-319
- MITHCEFER J.C. PORTER W.F. KERETEKY M.S.
Indications for the use of sodium bicarbonate in the treatment of intractable asthma
Respiration 1968 25 p.201-215
- MUITTARI A. MATTILA M.J. PATIALA J.
Bronchodilator action of drug combinations in asthmatic patients : decloxizine, orciprenaline and ephedrine
Annals Allergy juin 1969 27 p.274-279
- PALMER K.N.U. DIAMENT M.L.
Hypoxemia in bronchial asthma
Lancet 17 fev 1968 I p.318-319
Dynamic and static lung volumes and blood-gas tensions in bronchial asthma
Lancet 22 mars 1969 I p.591-593
Comparison of effect of Salbutamol and Isoprenaline on spirometry and blood-gas tensions in bronchial asthma
Brit.Med.Journ.avril 1970 I p.23-24
- PIERSON R.N. jr GRIECO M.H.
Isoproterenol aerosol in normal and asthmatic subjects
Am.Rev.Resp.Dis.1969 100 p.533-541
- RIDING W.D. CHATTERJEE S.S.
The bronchodilator and cardiac effects of five pressure-packed aerosols in asthma
Brit.Journ.Dis.Child.janv 1970 64 p.37-45
- SADEGHIR A.
Etude de l'antagonisme isoprénaline-histamine et de l'action de quelques substances adrénérgiques sur la motricité bronchique du Cobaye in vivo
Thérapie 1968 23 p.1327-1331
- SAIER M. HECKER S. KRUPP
Treatment of status asthmaticus complicated by vaso-motor Collapse, J. Allergy 1959 30 p. 61-65

- SHNIDER S.M. PAPPER E.M.
Anesthesia for the asthmatic patient
Anesthesiology 1961 22 p.886-892
- STRAUSS J. FINE R.N. MEDINA D.A. DONNELL G.N.
Use of T.H.A.M. in treatment of status asthmaticus
Pediatrics 1966 38 p.655-657
- SZENTIVANYI A.
The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in
bronchial asthma
Journ.of Allergy oct 1968 42 p.203 232
- TECULESCU D.B. STANESCU D.C.
Blood-oxygen tension during induced asthma attacks
Am.Rev.Resp.Dis. 1968 98 p.842-846
- TRINQUET G. CLAUZEL A.M. MEYER A.
Action ventilatoire de l'aleudrine dans l'asthme et la
bronchite chronique
Immex oct 1967 IV N°10
- TSUCHIYA Y. BUKANTZ S.C.
Studies on status asthmaticus in children.I. Capillary
blood pH and PC O₂ in status asthmaticus
Journ. of Allergy 1965 36 p.514-522
- TURIAF J. GEORGES R. BASSET G. MARLAND P.
Les ruptures de l'équilibre acide base et la désaturation
oxyhémoglobinée du sang chez l'asthmatique en décompensation
respiratoire
Presse Méd.1962 70 p.1979-1981
- TURIAF J. GEORGES R.
L'état de mal asthmatique
Poumon et Coeur 1968 24 p.667-691
- WADDELL J.A. EMERSON P.A.
Hypoxia in bronchial asthma
Brit.Med.Journ. 1967 2 p.402-403
- WARRELL D.A. ROBERTSON D.G. HOWES N.J. CONOLLY M.E. PATERSON J.W.
BEILIN L.J. DOLLERY C.T.
Comparison of cardiorespiratory effects of isoprenaline and
salbutamol in patients with bronchial asthma
Brit.Med.J.10 janv 1970 64 p.65-70
- WOLFROMM R. NATIE F.
La réanimation de l'asthmatique en état de mal
XXXIII^e Congrès Fr.Méd.Paris 1961
- ZAID G. BEALL G.N.
Bronchial response to beta-adrenergic blockade
New Engl.Journ. Med. 15 sept 1966 275 p.580-584

